



# パレイドリア: レビー小体型認知症における複雑錯視

著者	池尻 信
学位授与機関	Tohoku University
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/56075">http://hdl.handle.net/10097/56075</a>

# パレイドリア：レビー小体型認知症における複雑錯視

東北大学大学院医学系研究科医科学専攻

機能医科学講座・高次機能障害学分野

池尻 信

## 目次

I. 要約	5
II. 研究背景	7
1. レビー小体型認知症	7
2. レビー小体型認知症の視知覚障害	8
3. レビー小体型認知症の幻視	8
4. 幻視と錯視	10
III. 研究目的	11
IV. 研究方法	11
1. 対象	11
2. 神経心理検査	12
3. 精神症状・行動障害評価	12
4. パレイドリアテスト	13
(1)刺激および施行法	13
(2)採点方法	14
(3)検査-再検査信頼性および検者間信頼性	15
5. 統計解析	15
V. 研究結果	15
1. 神経心理検査および精神症状・行動障害評価	15
2. パレイドリアテスト	15
(1) 信頼性	16
(2) 群間比較	16

(3) パレイドリア反応の生じた部位	17
(4) パレイドリア反応と幻視の内容	18
(5) Receiver operating characteristic (ROC)解析	19
(6) DLB 患者におけるパレイドリアテスト, 神経心理検査, 精神症状・行動障害評価の関連	19
VI. 考察	20
1. DLB の幻視とパレイドリアの類似性	20
2. パレイドリアテストの臨床的有用性	21
3. 幻視および錯視に対する視知覚障害の影響	22
4. 注意および覚醒の役割：コリン作動性神経伝達との関連	22
5. 幻視およびパレイドリアに対する洞察の欠如	24
6. 本研究の限界	25
VII. 結論	26
VIII. 謝辞	27
IX. 文献	27
X. 図説明 (Figure 1-5)	31
XI. 図 (Figure 1-5)および表 (Table 1-4)	33

## 略語一覧

AD	Alzheimer disease
DLB	dementia with Lewy bodies
ICC	intraclass correlation
MMSE	Mini-Mental State Examination
NPI	Neuropsychiatric Inventory
PD	Parkinson's disease
PET	positron emission tomography
ROC	receiver operating characteristic
SPECT	single photon emission computed tomography

## I. 要約

繰り返し生じる幻視はレビー小体型認知症(DLB)の中核的な臨床特徴の一つである。また DLB 患者の多くに視知覚、視空間認知の障害が認められ、幻視との関連が示唆されている。幻視は他の変性性認知症疾患との鑑別に重要な症状であるが、医療スタッフが患者が幻視を体験する場面に遭遇することは稀である。そのため、幻視はしばしば見逃されたり、過小評価されたりすることが多い。患者から直接的に幻視を検出することができれば、鑑別診断や治療の効果の判定に有用であろう。

DLB の幻視は実在しない人物や動物などが鮮明に知覚される現象である。一方、錯視の一つであるパレイドリアは「雲の形や壁の染みがどうしても人の顔や姿に見える」など不明瞭あるいは意味のない視覚対象から明瞭で具体的な錯視像が作り出される体験である。実在しない対象を知覚するという点から、DLB の幻視とパレイドリアは類似する現象であると考えられる。パレイドリアを誘発し、患者から直接検出することができれば、パレイドリアは幻視の代用尺度となる可能性がある。

本研究では、(1) 新たに開発した検査法(パレイドリアテスト)を用いて DLB 患者からパレイドリアを誘発することができるかどうか、(2) パレイドリアテストが幻視の代用尺度となり得るかどうかについて検討した。

DLB 患者 34 名、アルツハイマー病 (AD) 患者 34 名、健常者 26 名に対し画像刺激の叙述課題であるパレイドリアテストを施行した。パレイドリア反応数は AD 群に比して DLB 群で多かった。パレイドリア反応数を用いた receiver operating characteristic (ROC) 解析の結果、感度 100%、特異度 88%で DLB と AD の鑑別が可能であった。パレイドリアの内容は人物や動物の全体像や顔が全体の 80%以上を占め、これらは刺激画像の細部や背景に多く認められた。パレイドリアは幻視を伴う DLB 患者だけで

なく、幻視を伴わない DLB 患者においても認められた。ドネペジルを投与している DLB 患者と投与していない DLB 患者に分けて解析を行ったところ、ドネペジル投与群ではパレイドリア反応数は視知覚検査成績と負の相関を示し、非投与群においては幻視および誤認妄想の指標と正の相関を示した。

本研究では、単純な画像叙述課題を用いることで DLB 患者からパレイドリアを誘発可能であることが示された。DLB 患者におけるパレイドリアの内容は人や動物が多く、現象学的に幻視と類似していた。パレイドリアは幻視を伴わない DLB 患者においても認められたことから、パレイドリアは幻視を反映するだけでなく、幻視の前駆状態もしくは幻視を発症しやすい状態も反映する可能性が考えられた。新たに開発したパレイドリアテストは、幻視を定量することを可能にし、認知症性疾患の鑑別診断や、治療効果の判定に有用である可能性が示唆された。ドネペジル投与群および非投与群の解析から、視知覚障害に加え、コリン系神経伝達の異常による注意や覚醒の障害が DLB の幻視とパレイドリア発現に関与することが示唆された。

## II. 研究背景

### 1. レビー小体型認知症

レビー小体型認知症(dementia with Lewy bodies: DLB)は、認知症性疾患の約 20% を占め、アルツハイマー病(Alzheimer disease: AD)に次いで頻度の高い変性性認知症疾患である。臨床的には進行性の認知機能障害、幻視、認知機能の変動、パーキンソンニズムを主症状とし、病理学的には大脳から脳幹に及ぶ中枢神経系にレビー小体が認められることが特徴である。DLB は比較的新しい疾患概念であり、1996 年に臨床および病理診断基準<sup>1)</sup>が発表され、2005 年には診断基準の改訂が行なわれている。改訂版の臨床診断基準<sup>2)</sup>(**Table 1**)では、中心的特徴である進行性認知機能障害に加え、中核的特徴として幻視、認知機能の変動、パーキンソンニズムの3項目が示されており、さらに示唆的特徴として REM 睡眠行動障害、抗精神病薬への過敏性、single photon emission computed tomography (SPECT)や positron emission tomography (PET)により示される基底核でのドパミントランスポーターの取り込み低下が示されている。中核的特徴を2項目以上、または中核的特徴を1項目および示唆的特徴を1項目以上満たす場合 probable DLB と診断される。加えて、SPECT や PET での後頭葉低活性を伴う全般的低活性、I-131 metaiodobenzylguanidine (MIBG)心筋シンチでの取り込み低下、視覚以外のモダリティの幻覚、妄想などが DLB の診断を支持する特徴として挙げられている。

DLB の臨床特徴は認知症を伴うパーキンソン病(Parkinson disease dementia : PDD)に類似しており<sup>3)</sup>、両者の異同が問題となる場合がある。改訂版の診断基準では認知症をパーキンソンニズムの前か同時に発症した場合 DLB と診断し、認知症をパーキンソン病(Parkinson's disease: PD)の経過中に発症した場合 PDD と診断するべきであると記載



されているものの、レビー小体病 **Lewy body disease** として両者をまとめてもよいとされている。

## 2. レビー小体型認知症の視知覚障害

DLB の認知機能障害では注意、実行機能、視空間認知および視知覚の障害が特に目立ち、記憶障害は病初期には必発ではないが、進行すると通常認められるとされている。視空間認知の検査では、AD 患者に比して DLB 患者で成績が低いことが報告されており<sup>4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11)</sup>、視知覚の検査では、Mori らは錯綜図課題のような比較的複雑な視覚課題のみならず、大きさの判断、幾何学的図形の異同判断、視覚計数(紙面に描かれた円や三角形の数を数える課題)においても DLB 患者では成績が低下すると報告している<sup>12)</sup>。Mosimann らは DLB では視覚弁別課題、物体と形態の知覚課題、視空間・運動視課題の全てが AD に比して障害されていることを示し、Mori らの結果を確認している<sup>13)</sup>。また標準化された視知覚および視覚認知の検査バッテリーである Visual Object and Space Perception Test を用いた研究においても、DLB での成績の低下が示されている<sup>14, 15)</sup>。DLB では後頭側頭葉、頭頂葉に変性が及ぶことが知られており、視知覚障害の責任病巣であると考えられる<sup>16, 17)</sup>。PET や SPECT を用いた脳機能画像研究では、DLB 患者の大脳皮質後方領域の脳糖代謝や脳血流量は低下していることが示されており<sup>18, 19, 20)</sup>、また functional magnetic resonance imaging (fMRI)を用いた研究では運動視課題中の DLB 患者の高次視覚野(V5)の blood oxygenation level dependent (BOLD)信号は AD 患者や健常者に比して低下することも示されている<sup>21, 22)</sup>。

## 3. レビー小体型認知症の幻視

繰り返し生じる幻視は臨床診断基準の中核的特徴の一つであり、DLB 患者の約 70% に認められる<sup>23, 24, 25, 26)</sup>。DLB では幻聴、幻臭、体感幻覚などの視覚様式以外の幻覚

も認められるものの、幻視に比してこれらの頻度は遥かに低い。幻視の内容は人物や動物などの具体的なものが多く(複雑幻視)<sup>1, 23, 26, 27, 28)</sup>、幾何学図形などの要素性幻視は少ない。幻視に対する患者の反応は恐怖を感じる、楽しんでいる、無関心であるなど様々である。日常生活記憶が比較的保たれているケースでは、自らの幻視体験を詳細に述べることもある。幻視を伴う DLB 患者は幻視を伴わない患者に比して視知覚障害が重度であり<sup>12, 13)</sup>、後頭-側頭視覚連合野の代謝が低下していることから<sup>29)</sup>、幻視発現に視知覚障害が関連することが示唆される。一方、幻視の重症度と選択的注意の検査成績との間に負の相関が認められることから<sup>30)</sup>、DLB の幻視発現には視知覚障害に加え注意障害も関与すると考えられている<sup>28)</sup>。また DLB 患者ではコリンエステラーゼ阻害薬により幻視と注意機能が改善することから<sup>31, 32, 33)</sup>、幻視にはコリン系の異常も関与することが示唆される。

多くの DLB 患者は幻視に対する洞察を欠き<sup>27)</sup>、幻視像が実在すると確信する場合が多い。そのため幻視は妄想へと二次的に発展することがある<sup>2)</sup>。DLB 患者の幻覚に基づいた妄想の内容は複雑で奇異なことが多く、AD 患者にしばしば認められる記憶障害に基づいた日常的な内容の妄想とは対照的である<sup>1)</sup>。一方見知らぬ他人が自分の家の中にいる(幻の同居人)、親しい人物が外見上瓜二つの偽者に入れ代わっている(Capgras 症状)、テレビの番組内容が家の中で実際に起きている(テレビ誤認)といった誤認妄想も多くの DLB 患者に認められる<sup>23, 25, 26, 34)</sup>。幻視を伴わずに誤認妄想を生じる患者が存在すること<sup>35)</sup>、また因子分析を用いた研究により幻覚関連症状と誤認関連症状が異なる因子を形成すること<sup>23, 36)</sup>から DLB の幻覚と誤認妄想は異なる症状であると考えられている。しかし症状に対する洞察を欠くことが多いこと、視知覚障害との関連<sup>36)</sup>が示唆されていることなど、誤認妄想と幻覚の共通性を示唆する知見も報告

されている。

DLB における幻視の有症率は他の変性性認知症疾患に比して圧倒的に高い<sup>24)</sup>ことから、幻視は他の変性性認知症疾患との鑑別診断に重要な症状である。また幻視をはじめとする精神症状は、家族の介護負担を高くする一因となっている<sup>37, 38)</sup>。そのため、患者および介護者に適切な治療と介護の方略を提供するうえでも、幻視の有無と重症度を的確に評価することが必要である。医療スタッフが患者が幻視を体験する場面に遭遇することは稀であることから、幻視の評価には家族や介護者に対する質問紙や構造化面接が用いられる。しかしこれらの方法は間接的な方法であり、家族は症状を過小評価するため、医療スタッフに見逃されるものも多い<sup>39)</sup>。そのため患者から直接的に幻視を検出することができれば、鑑別診断や治療の効果の判定に有用であろう。

#### 4. 幻視と錯視

19 世紀末以来幻覚は「対象のない知覚」と定義されている<sup>40)</sup>。この定義に従うと、幻視は「実在しないにもかかわらず、何かが見える」という体験である。一方錯視は対象を誤って知覚することである。我々は覚醒し、開眼している場合、常に何かを見ている。そのため幻視が現実に見えている情景とは無関係に生じるものであるのか、あるいは見ている対象を誤って知覚するものであるのか判断することは非常に困難である。DLB 患者では、暗い部屋の中で毛布や服を人と間違える、ごみを虫や動物に見誤るなどの錯視も認められる<sup>23, 41)</sup>。これは「雲の形や壁の染みがどうしても人の顔や姿に見える」など不明瞭あるいは意味のない視覚対象から明瞭で具体的な錯視像が作り出されるパレイドリアという現象に相当すると考えられる。これまで DLB 患者のパレイドリアに注目した研究は存在しないことから、パレイドリアと幻視の関係は不明である。しかしパレイドリアは実在しないものが見えるという点において幻視と

類似しており，DLB の錯視と幻視は連続した症状である可能性がある．幻視を非侵襲的に誘発することは困難であるものの，適切な刺激を用いれば，日常の臨床場面においてパレイドリアを誘発できるかもしれない．さらにパレイドリアは従来の質問紙や構造化面接と異なり，DLB 患者から直接的に症状を検出する幻視の代用尺度となる可能性がある．

### Ⅲ. 研究目的

本研究の目的は，(1) 新たに開発した検査法(パレイドリアテスト)を用いて DLB 患者からパレイドリアを誘発することができるかどうか，(2) パレイドリアテストが幻視の代用尺度となり得るかどうかについて検討することである．

### Ⅳ. 研究方法

本研究は，東北大学大学院医学系研究科倫理委員会によって承認され，ヘルシンキ宣言に則り施行された．全ての研究参加者，家族に対し，研究内容の十分な説明を行い，書面による同意を得た後に実施した．

#### 1. 対象

対象は 34 名の probable DLB 患者および年齢，性別，教育歴，近見視力，Mini-Mental State Examination (MMSE) <sup>42)</sup>により認知機能障害の重症度を合わせた 34 名の probable AD 患者と 26 名の健常者である(**Table 2**)．全ての患者に対し，神経内科医による診察，頭部 MRI 検査，一般的な血液生化学検査を施行した．probable DLB および probable AD の診断には DLB International Workshop の臨床診断基準 <sup>2)</sup>，National Institute for

Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) の診断基準<sup>43)</sup>を用いた。他の神経疾患、精神疾患および重度の眼疾患を有する者、矯正後の近見視力が 20/70 以下の者、課題の遂行を妨げる重度の言語障害のある者は除外した。研究参加時、DLB 患者では 12 名がドネペジル、1 名がレボドパ、4 名がクエチアピン、2 名がフルボキサミンを服薬しており、AD 患者では 8 名がドネペジル、1 名がフルボキサミンを服薬していた。健常者は、宮城県内で研究協力を公募し協力に応じた地域在住の高齢者である。健常者に対し(1)問診により精神疾患・神経疾患の既往がないこと、(2)アルコールや薬物の乱用がないこと、(3)認知症が疑われず日常生活に支障がないこと、(4)向精神病薬を服用していないことを確認し、MMSE の得点が 24 点以上の者が研究に参加した。健常者には、実験終了時に謝金が支払われた。Table 2 および Table 3 に各群の背景データと臨床症状を示した。

## 2. 神経心理検査

注意およびワーキングメモリーの指標として日本版ウエクスラー記憶検査改訂版<sup>44)</sup>の数唱、言語の指標として WAB 失語症検査<sup>45)</sup>の物品呼称を実施した。視知覚の指標として(1)Visual Object and Space Perception battery<sup>46)</sup>の Shape Detection Screening および(2)Position Discrimination、(3)Birmingham Object Recognition Battery<sup>47)</sup>の Object Decision (Easy B)、(4)標準高次視知覚検査<sup>48)</sup>の相貌認知項目の 4 つの検査(Figure 1)を実施した。

## 3. 精神症状・行動障害評価

患者の精神症状・行動障害評価には Neuropsychiatric Inventory (NPI)<sup>49)</sup>を用いた。NPI は構造化面接に基づく症状評価法であり、妄想、幻覚、興奮、うつ、不安、多幸、無為・無関心、脱抑制、易刺激性・不安定性、異常行動の 10 項目からなる。本研究で

は妄想の項目を被害妄想と誤認妄想の2つの項目に分割した。さらに先行研究に基づき、「いつもは出来ることが、出来なくなってしまうことがありますか」、「他の人に呼ばれたときに気づかないことや、反応が遅いことがありますか」といった質問が含まれる認知の変動<sup>32)</sup>の項目を追加して合計12項目からなる独自の改訂版を用いた。各項目に含まれる質問を介護者に対して行い、症状が存在する場合は頻度を4段階で、重症度を3段階で判定し、頻度×重症度で項目ごとのスコアを算出した。スコアが高いほど頻度が高く、重症である。

#### 4. パレイドリアテスト

##### (1)刺激および施行方法

刺激画像を選定するため、DLB 患者2名、AD 患者2名、健常者5名に対して予備実験を行なった。予備実験ではWEBより収集した120枚の動物や植物などのカラー写真(25 × 19 cm<sup>2</sup>)にガウスぼかし処理(半値幅: 0.17 mm)を施した画像を用いて、被験者に画像に写っているものを叙述させた。120枚の画像のうち、DLB 患者2名が実際には写っていないものを誤って同定し、かつ健常者とAD 患者において誤った同定や叙述が認められず、被写体を正しく叙述した画像は25枚であり、これらを以下のパレイドリアテストに用いた(**Figure 4B**)。課題実施前に被験者に対し課題の内容を十分に説明した。さらに異なる刺激を用いた訓練試行を3回行ない、被験者が課題の内容を理解しているか確認した。被験者に対し各刺激に写っている被写体について指差しながら詳細に叙述するよう教示した。無回答など十分な反応が得られない場合はできるだけ多く叙述するよう被験者を促した。被験者が「Xのように見える」と回答した場合、実際に刺激中にXが写っているのか、あるいはその被写体が一見Xのように見えるだけであるのか確認した。各刺激は60秒間提示した。各刺激の正答、誤答に関

わらず被験者に対してフィードバックを与えなかった。また検査者は患者の確定診断を知らされない状態でパレイドリアテストを施行した。

## (2)採点方法

被験者の反応を以下の3種類に分類した: (a)正反応(刺激画像中の被写体を正しく同定, 叙述したもの); (b)パレイドリア反応(刺激画像中に写っていないものを誤って同定したもの); (c)その他の反応(無反応や「わからない」と述べたもの)。予備実験において2人以上の健常者に共通して認められた反応を正反応例とした。そのため各画像には複数の正反応例がある。正反応例に合致する同定や叙述が認められたものを正反応とした。被験者は各画像において複数の正反応とパレイドリア反応を示す可能性があるため、各反応数の合計は25以上となることがあり得る。被験者が「何か分からないが何かがある」や「Aのようにも見えるし、Bのようにも見える」と回答した場合、最終的にその対象を明確に同定した際は正反応またはパレイドリア反応とし、対象を同定できなかった際はその他の反応とした。被験者ごとに刺激画像25枚中の正反応の合計およびパレイドリア反応の合計を算出した。

DLB患者では、部屋の隅、遠くの樹木、近所の家の屋根など、通常健常者が注意を向けることの少ない場所にしばしば幻視像が生じる。刺激画像のどの部位にパレイドリアが生じるか検討するため、被写体を **gist** および **detail/background** に分類した<sup>50)</sup>。各画像刺激について、画像の全般的な情報であり、画像の意味として最も重要な被写体を **gist** とし、また背景や細部の模様など画像の意味として重要ではない被写体を **detail/background** として定義した。

パレイドリアの現象学的分析を行うため、パレイドリア反応の内容を(1)人物、(2)動物(四足動物、鳥、魚など)、(3)物体(人工物、植物)、(4)その他(閃光、流水、炎など)

の4つに分類した。

### (3)検査-再検査信頼性および検者間信頼性

DLB 患者 10 名，および AD 患者 10 名に対し，2 週間の間隔を開けてパレイドリアテストを 2 回実施した．採点は被験者情報を知らされていない 2 名の評価者が独立して行なった．

## 5. 統計解析

パレイドリアテストの群間比較には Kruskal-Wallis 検定を行ない，事後検定には Bonferroni の補正( $P < 0.05/3$ )を用いた Mann-Whitney U 検定を行なった．神経心理検査，NPI 項目合計スコア，パレイドリアテストによる DLB と AD の鑑別能力を調査するため，receiver operating characteristic (ROC) 解析を行なった．パレイドリアテストと神経心理検査，NPI 項目との関連は Pearson's correlation coefficient または Spearman's rank correlation coefficient を用いて調査した．全ての統計解析には IBM SPSS Statistics 20 を使用した．

## V. 研究結果

### 1. 神経心理検査および精神症状・行動障害評価

結果を **Table 2** に示した．DLB 群と AD 群において MMSE，数唱，物品呼称の得点に有意な差は認められなかった．AD 群に比して DLB 群では全ての視知覚検査において成績低下が認められた．また精神症状・行動障害評価では DLB 群は誤認妄想，幻覚，多幸，無為，認知の変動の各スコアが AD 群に比して有意に高かった．幻覚項目に該当した DLB 患者全てに幻視が認められた．

### 2. パレイドリアテスト



## (1)信頼性

検者間信頼性を示す級内相関係数 ICC (2, 1)はパレイドリア反応において 0.98, 正反応において 0.97, その他の反応において 0.89 であった. 検査-再検査信頼性を表す級内相関係数 ICC (1, 1)はパレイドリア反応において 0.98, 正反応において 0.98, その他の反応において 0.95 であった.

## (2)群間比較

パレイドリア反応数の中央値(四分位範囲)は DLB 群では 15.5 (11.0), AD 群では 1.0 (3.0), 健常者群では 0 (0)であった(**Figure 2A**). Kruskal-Wallis 検定の結果, 群間に差異が認められ( $\chi^2 = 46.1, P < 0.001$ ), DLB 群では AD 群( $U = 28.5, P < 0.001$ ), 健常者群( $U < 0.001, P < 0.001$ )に比して多くのパレイドリア反応が認められた. AD 群では健常者群に比して多くのパレイドリア反応が認められた( $U = 252.0, P < 0.001$ ). 正反応数は DLB 群では 28.5 (13.0), AD 群では 39.0 (5.0), 健常者群では 47.0 (6.0)であった(**Figure 2A**). 3 群間に有意な差が認められ( $\chi^2 = 23.8, P < 0.001$ ), 事後検定では全ての 2 群間に有意な差が認められた( $P < 0.001$ ).

DLB 患者をドネペジルを投与している DLB 患者と投与していない DLB 患者に分けて解析すると, パレイドリア反応数の中央値は投与群で 13.0 (9.0), 非投与群で 16.0 (11.0)であった. 両群のパレイドリア反応数に差は認められなかった( $U = 123.0, P = 0.75$ ; **Table 3**).

次にパレイドリア反応数に対する誤認妄想および幻覚の有無の影響について分析した(**Figure 2B**). 統計学的有意水準に達しないものの( $U = 81.0, P = 0.065$ ), パレイドリア反応数は誤認妄想を伴う DLB 群( $n = 22$ )で 16.0 (10.0), 伴わない群( $n = 12$ )で 13.0 (9.0)であった. 同様に幻覚を伴う DLB 群( $n = 25$ )で 16.0 (16.0), 伴わない群( $n = 9$ )で

13.0 (8.0)であった( $U = 83.5$ ,  $P = 0.256$ ).

さらに誤認妄想，幻覚の有無とドネペジル投与の有無により DLB 患者を分けて解析を行なった(**Figure 2C**). ドネペジル非投与群において，誤認妄想を伴う群( $n = 16$ )のパレイドリア反応は 17.0 (5.0)であり，伴わない群( $n = 6$ )では 6.5 (4.0)であった．同様に幻覚を伴う群( $n = 18$ ) のパレイドリア反応は 16.5 (12.0)であり，伴わない群( $n = 4$ )では 8.5 (9.0)であった．一方，ドネペジル投与群において，誤認妄想を伴う群( $n = 6$ )のパレイドリア反応は 10.5 (12.0)であり，伴わない群( $n = 6$ )では 14.5 (9.0)であった．同様に幻覚を伴う群( $n = 7$ ) のパレイドリア反応は 13.0 (17.0)であり，伴わない群( $n = 5$ )では 13.0 (5.0)であった．これらには標本数の少ない群が含まれているため，通常の統計学的検定を行なわなかった．ドネペジル非投与群において，誤認妄想を伴う群は伴わない群に比してパレイドリア反応数が多かったものの，幻覚を伴う群と伴わない群の比較ではこの差異は明らかではなかった．またドネペジル投与群では，誤認妄想および幻覚の有無によるパレイドリア反応の差異は認められなかった．

### (3)パレイドリア反応の生じた部位

DLB 群の gist におけるパレイドリア反応数は 4.0 (3.0)であり，detail/background では 10.5 (8.0)であった(**Figure 3A**). 一方 AD 群の gist におけるパレイドリア反応数は 0 (1.0)であり，detail/background では 0 (2.0)であった．

パレイドリアテストでは gist に該当する項目よりも detail/background に該当する項目が多く，そのため gist に比して detail/background におけるパレイドリア反応数は多くなる可能性がある．gist と detail/background のどちらに錯視を生じやすいのか検討する為，(1)gist と detail/background での重み付けパレイドリア反応数 (それぞれの部位でのパレイドリア反応数を同部位のパレイドリア反応数と正反応数の和で除した

もの) の比較, (2)各刺激における最初のパレイドリア反応合計の比較を行なった.

DLB 群における重み付けパレイドリア反応数の中央値(四分位範囲)は gist において 0.18 (0.15)であり, detail/background において 0.52 (0.42)であった. AD 群では gist において 0 (0.05)であり, detail/background において 0 (0.09)であった. DLB 群における最初のパレイドリア反応は gist において 3.0 (3.0), detail/background において 7 (5.0)であり, AD 群では gist において 0 (1.0), detail/background において 0 (2.0)であった(**Figure 3B**).

以上より, DLB 患者は gist に比して detail/background においてよりパレイドリアを生じやすい傾向が認められた.

#### (4)パレイドリア反応と幻視の内容

パレイドリアテストにおけるパレイドリア反応の内容を **Figure 4A** に示した. 人物や動物がパレイドリア反応全体の 80%以上を占めた. 人物や動物の顔と全身像が多く, 顔以外の身体部位や人工物は少なかった. これらの特徴は DLB 患者とパレイドリア反応を生じた一部の AD 患者に共通して認められた. 同定された錯視像は被験者の見知らぬものが多く, 親族などの既知の人物とペットなどの既知の動物は, DLB 群においてパレイドリア反応全体の 2.1%および 2.6%であり, AD 群において 0%および 2.6%であった. 花やネクタイを正しく同定した後に, 花びらの中央に人の顔, ネクタイに人の姿を見出すなど(**Figure 4B**), パレイドリア反応の多くは奇異で, 現実と矛盾する内容であった. このような被験者の反応に対し, 検査終了後に検査者がその奇異性と矛盾を指摘した後も, 被験者は反応を訂正しなかった.

さらに, 幻視を伴う 25 名の DLB 患者の幻視の内容を診療記録より調査した. 幻視の内容は人物が 21 名(84%), 動物が 12 名(48%), 植物が 2 名(8%), 人工物が 2 人(8%)

であった。これらの患者全体ではパレイドリアテストの錯視内容と幻視の内容ともに人物や動物が多かったが、個人ごとの解析では両者の内容は必ずしも一致しなかった。パレイドリアテストでは DLB 患者はしばしば花卉の中に人の顔を見出すものの、同じ部位に動物の姿を見出すことは少ないように、パレイドリア反応の内容は用いた画像刺激の内容に依存していた。

#### **(5) Receiver operating characteristic (ROC)解析**

パレイドリアテストおよび DLB 群と AD 群との間に有意差の認められた神経心理学検査、NPI 項目スコアを用いて ROC 解析を行なった(Figure 5)。パレイドリア反応の曲線下面積(95% 信頼区間)は0.98 (0.94-1.0)であり、認知の変動では0.95 (0.89-1.0), object decision test では 0.86 (0.77-0.94), パレイドリアテストの正反応では 0.84 (0.75-0.94), 幻覚では 0.84 (0.74-0.94), 誤認妄想では 0.80 (0.69-0.91)であった。パレイドリア反応数を用いて DLB と AD を鑑別する至適カットオフ点は4以上(感度 100%, 特異度 88%)であった。この基準を用いた場合、4名の AD 患者が誤って DLB と判定された。

#### **(6)DLB 患者におけるパレイドリアテスト、神経心理検査、精神症状・行動障害評価の関連**

結果を Table 4 に示した。パレイドリアテストと年齢、教育歴、近見視力との間に有意な相関は認められなかった。DLB 群全体およびドネペジル非投与群ではパレイドリア反応と神経心理検査成績の間に有意な相関は認められなかった。ドネペジル投与群ではパレイドリア反応と相貌認知検査との間に有意な負の相関が認められ、パレイドリア反応数が多いほど相貌認知検査の成績が低かった。

パレイドリア反応数は、DLB 群全体では NPI 誤認妄想合計スコアおよび重症度ス

コア、幻覚頻度スコアと有意な正の相関を示し、ドネペジル非投与群では誤認妄想および幻覚の合計スコア、頻度スコア、重症度スコアとそれぞれ有意な正の相関を示した。

## VI. 考察

### 1. DLB の幻視とパレイドリアの類似性

幻覚と錯覚は定義上は明確に区別されているが、現象学的には両者の間には連続性がある。幻覚を「対象のない知覚」と定義するのではなく、「知覚すべき対象のない知覚」と定義するべきであるという意見が古くからある<sup>40,51)</sup>。後者の定義によると、幻覚とは「知覚されるはずのない対象が知覚される」<sup>40)</sup>ことであり、「対象のない知覚」のみならず錯覚(特にパレイドリア)もこれに当てはまる。以下の本研究の結果は幻視とパレイドリアが連続した状態であることを示唆している。第一に人物と動物の顔や全身像がパレイドリアの内容の大部分を占め、植物や人工物は比較的少数であった。また花の中に顔を見出す、ネクタイを人物と誤るといった錯視は奇異であり、現実とそぐわない内容であった。これらの特徴は DLB 患者の幻視の特徴と類似する。

DLB 患者は点、光、不定形の視覚対象などの単純幻視よりも具体的な視覚対象の複雑幻視を多く体験する<sup>28,52)</sup>。その内容は人物や動物が多く<sup>23,52)</sup>、しばしば奇異な内容の妄想に発展する<sup>1)</sup>。人物や動物が多かった理由の一つとして、顔認知が他の物体認知の過程と異なることや乳幼児期から顔が選好的に認知されることが幻視や錯視にも影響を与え、顔を持つ人物や動物の幻視や錯視が多く生じた可能性がある。第二に DLB 患者は画像刺激の主な被写体(gist)に比し細部や背景(detail/background)により多くのパレイドリア反応を生じた。この結果は DLB 患者がしばしば部屋の隅に人物の

姿を見出したり，床や壁に小さな虫を見出すという現象<sup>52)</sup>と類似する．第三にパレイドリアテストにおいて，被験者に錯視が生じた際，検査者が錯視像の有無について確認を行なった後も，錯視に関する叙述は訂正されなかった．同様に，幻覚においても多くの DLB 患者は幻視に対する洞察を欠くため，幻視像の实在性を確信し，非实在性を認識しないと報告されている<sup>27)</sup>．

## 2. パレイドリアテストの臨床的有用性

幻視がいつ生じるか予測することは困難であることから，医療スタッフが患者が幻視を体験する場面に遭遇することは稀である．そのため通常幻視の検出と評価は患者や家族からの報告に基づいている．しかし幻覚に対する洞察が欠如している場合や患者が独居の場合などは十分に信頼できる情報を得ることができない．このような場合に患者本人から直接に幻視と類似する錯視を誘発するパレイドリアテストは幻視評価の一助となるかもしれない．さらに本テストは定量性を有することから DLB 患者の治療効果の判定にも有用であるかもしれない．

ROC 解析において，神経心理検査，精神症状に比してパレイドリア反応の曲線下面積が最大であった．至適カットオフ点を 4 点以上とした場合，パレイドリアテストは感度 100%，特異度 88.2%で DLB と AD の鑑別が可能であったものの，34 名中 4 名の AD 患者を誤って DLB と判定した．このうちの 2 名は本研究参加後の 2 年間のフォローアップ中に幻視とパーキンソンソニズムを発症し，probable DLB の臨床診断基準を満たした．一方，パレイドリア反応の認められなかった 8 名の AD 患者のうち DLB の臨床診断基準を満たした者はいなかった．またパレイドリア反応は幻覚を伴う DLB 患者のみならず，幻覚を伴わない DLB 患者および AD 患者においても認められたことから，パレイドリア反応は幻視を反映するだけではなく，幻視の前駆状態もしくは

幻視を発症しやすい状態も反映すると考えられる。

### 3. 幻視および錯視に対する視知覚障害の影響

眼疾患に伴って生じる幻視(Charles Bonnet 症候群)や視放線、後頭葉など視路の損傷で半盲視野に生じる盲視野内幻視から、視知覚障害が幻視の発現に重要な役割を担うと考えられている<sup>53,54,55)</sup>。DLB や類縁疾患の PD では幻視を伴わない患者に比して幻視を伴う患者はより視知覚障害が重度であり<sup>12,13)</sup>、後頭-側頭視覚連合野の機能が低下している<sup>29,56,57)</sup>ことから、DLB の幻視発現に視知覚障害が関連することが示唆される。

本研究のドネペジルを服用している DLB 群において、パレイドリア反応は相貌認知検査と関連したことから、パレイドリアの発現にも視知覚障害が関与することが示唆される。そのためパレイドリアテストは幻視や錯視を反映するのではなく、単に視知覚障害を反映している可能性もある。この点を検証するため、脳梗塞によって視覚失認を生じた患者 2 名に対し視知覚検査とパレイドリアテストを行なった。2 名の失認患者の視知覚検査成績は DLB 患者の平均と同等であったものの、一方の失認患者はパレイドリア反応を示さず、もう一方の患者は一つのパレイドリア反応を示したのみであった。これらの結果から、本研究におけるパレイドリア反応は視知覚障害のみで説明することはできないと考えられる

### 4. 注意および覚醒の役割：コリン作動性神経伝達との関連

幻視発現の仮説の一つに求心路遮断仮説(deafferentation hypothesis)がある。求心路遮断仮説では、幻視は視路の損傷に伴う視覚入力 of 遮断によって生じる視覚連合野の解放現象であると考えられている。しかしこの仮説では眼疾患などの視覚障害を有する患者の多くに幻視が生じないという点を説明できない<sup>54)</sup>。幻視の発症には視覚以外の

メカニズムも関与している可能性がある。一方、覚醒度の変容やコリン系などの調節性神経伝達物質系の異常が幻視の発現に関与すると考えられている。健常者やナルコレプシー患者では幻視は睡眠-覚醒移行期に生じることが多い(入眠時幻覚, 覚醒時幻覚)<sup>58)</sup>。近年ナルコレプシーにおける覚醒の障害はオレキシン欠乏による前脳基底部コリン作動性ニューロンの活動低下と関連することが示唆されている<sup>59)</sup>。また脳幹上部の被蓋の損傷により幻視が生じることがある(中脳幻覚)<sup>60, 61)</sup>。この部位にはコリン作動性, ドパミン作動性, セロトニン作動性, ノルアドレナリン作動性ニューロンが密集しており, これらのニューロンは睡眠-覚醒サイクルの形成に重要な役割を担っている。DLB 患者や PD 患者では睡眠障害や覚醒の低下を表す脳波の徐波化が認められ<sup>2, 62, 63)</sup>, コリンエステラーゼ阻害薬により幻視と覚醒/注意の変動が改善することが報告されている<sup>2, 33, 64)</sup>。

Collerton らは視知覚障害と注意障害の合併によって幻視が生じるという *perception and attention deficit model* を提唱している<sup>28)</sup>。このモデルによると通常の場合面知覚では, 視覚情報が入力されると, 見えているものが何であるかという複数の候補が無意識のうちに挙がり, さらに候補の一つに注意が向けられ意識上に登ることで, 視覚的に対象が何であるか認識される。一方, DLB の幻視の場合, 視知覚障害により感覚入力から候補である視覚表象が正しく賦活されず, また注意機能の障害により誤った視覚表象に注意が向けられ, それが知覚されて幻視になる。本研究においても DLB 患者は意味的に重要な情報を持ち, 通常注意が向けられやすい主たる被写体よりも, 意味的に重要ではなく注意の向けられにくい細部や背景に多くの錯視を生じたことから, 注意の定位の障害が DLB 患者の錯視発現に関与することが示唆される。

*Perception and attention deficit model* では, 幻視発現に関与する注意障害はコリン系



の異常に起因すると考えられている<sup>28)</sup>。これは以下の臨床的、神経科学的知見に基づいている。第一に抗コリン薬は注意障害や幻視を伴う低覚醒状態または錯乱状態を引き起こすことが知られており<sup>28)</sup>、一方コリン作動薬は注意障害や幻視を改善するという報告も多い<sup>31, 32, 33)</sup>。第二にアセチルコリンは皮質局所において外部からの感覚情報の処理を促進し、同時に内部からの情報の処理を抑制することで感覚情報の信号対雑音比(S/N 比)を高める<sup>65, 66)</sup>。低アセチルコリン状態での情報処理はノイズの影響を受けやすく、注意の制御が障害される。本研究ではドネペジル非投与群よりも投与群において NPI 幻覚スコアとパレイドリア反応数が少なかった(**Table 3**)。さらにドネペジル投与群ではパレイドリア反応数は幻覚スコアと相関せず、視知覚検査成績と相関した(**Table 4**)。これらの結果からパレイドリアでは幻視よりも視知覚障害の影響が大きく、一方幻視ではパレイドリアよりも注意障害の影響が大きいことが示唆される。そのためコリン作動薬により注意障害と幻視が改善した後も、視知覚障害は残存することから、パレイドリアは持続するのかもしれない。

## 5. 幻視およびパレイドリアに対する洞察の欠如

多くの DLB 患者では幻視に対する洞察が欠如または低下しているため<sup>27)</sup>、しばしば幻視として生じた人物や動物が実在するという二次的な妄想を生じる<sup>2)</sup>。本研究においても、DLB 患者が自らの錯視に気づき、叙述を訂正ことは少なかった。またネクタイが人に見える、花卉が人の顔に見えるなど、パレイドリアの内容は奇異であり、現実にそぐわないものであった。これらの結果から DLB の幻視およびパレイドリアでは洞察の欠如が重要な特徴であることが示唆される。それでは、DLB 患者はどのようにして幻視や錯視の奇異で現実にそぐわない内容を現実のものとして受け入れるのであろうか。同様の疑問は統合失調症における精神症状の研究にも認められる。つ

まり幻覚がどのように妄想的信念や誤った確信へと発展するのだろうかというものである。Kapur は精神症状発現の第一段階は通常重要ではない知覚体験に対して意識が高まり、これらの体験に異常に注意や関心を向けることであると提唱している<sup>67)</sup>。同様に、DLB 患者が誤った知覚情報(または perception and attention deficit model における誤った視覚表象)に対し異常に注意や関心を向けることにより、幻視像や錯視像が実在するという誤った確信がもたらされるというモデルを考えることができる。本研究においてパレイドリア反応数は幻覚および誤認妄想スコアと有意に相関したことから、洞察の欠如は DLB 患者の幻視、錯視、妄想に共通した根本的な病理であると考えられる。

コリンエステラーゼ阻害薬を服用している DLB 患者は自らの幻視、錯視体験について「以前は現実のようだったけど、今となってみると、ただの見間違いだった。」と述べることがある。このような内観報告からコリン系の障害と幻視や錯視に対する洞察の欠如との関連が示唆される。両者の関連は中脳幻覚においても認められる<sup>60, 61)</sup>。中脳幻覚では主に上行性の調節性神経伝達物質系の障害による覚醒の低下と注意障害によって幻視が生じると考えられており、幻覚に対する洞察は低下していることが多い<sup>61, 68, 69, 70, 71)</sup>。さらに中脳幻覚と誤認妄想の合併や上部脳幹損傷後の妄想についても報告されている<sup>68, 72, 73)</sup>。コリン系の障害と幻視やパレイドリアに対する洞察の欠如や誤認妄想の関連を明らかにするため、今後、薬物介入を伴う研究が必要である。

## 6. 本研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、パレイドリアテストの感度と特異度は患者選択バイアスを反映しているかもしれない。現行の DLB の臨床診断基準は幻視の存在を強調しているため、DLB と AD の鑑別は幻視の有無に依拠することが多い。

さらにこの臨床診断基準は感度が低いとされているため、病理学的には DLB である患者が誤って AD と診断されている可能性がある<sup>2)</sup>。また検査者は患者の確定診断を知らされない状態でパレイドリアテストを施行したが、検査時の患者の症状から DLB と AD の診断を予見することもありえるため、これが本テストにおいてバイアスとなった可能性は否定できない。第二に、DLB 患者を後方視的にドネペジル投与群と非投与群に分類しており、両群は十分に統制されていない。そのため本研究からは DLB の幻視や錯視とコリン系の障害の関連を示す直接的なエビデンスは得られない。錯視とアセチルコリンの関係を明らかにするため、また治療効果の評価尺度としてのパレイドリアテストの有用性を検証するために縦断的研究が必要である。第三に、精神症状とドパミン系および前頭葉機能との関連が示唆されているものの<sup>67, 74, 75)</sup>、本研究ではこれらについて調査していない。第四に、「何かわからないが、何かがある」といった実体意識性を示唆する叙述をその他の反応に分類し、本研究では実体意識性について掘り下げて検討していない。類縁疾患のパーキンソン病では幻覚と実体意識性の関連が示唆されていることから、今後幻視、錯視、実体意識性の関連を明らかにする必要があると考えられる。最後に、本テストのパレイドリア反応には作話反応が混在しているかもしれない。Doubleday らは記憶課題において DLB 患者の 17% に作話反応が認められたと報告しており<sup>76)</sup>、パレイドリアテストでは記憶への負荷は高くないものの、被験者に多くの叙述を求めるため作話反応を誘発する可能性がある。作話反応の混在を減らすために、患者に詳細な叙述を求めずに施行できるよう本テストの改訂が必要であると考えられる。

## VII. 結論

画像刺激の叙述課題を用いて, DLB 患者に対し複雑幻視と類似する複雑錯視であるパレイドリアを誘発することが可能であった. AD 患者や健常被験者に比して, DLB 患者は多くのパレイドリア反応を示した. ドネペジル投与群および非投与群の解析から DLB の幻視とパレイドリアには視知覚障害のみならずコリン系の障害も関与することが示唆された. またパレイドリアを定量化する本検査は幻視を反映するだけでなく, 幻視の前駆状態も反映すると考えられ, 変性性認知症疾患の鑑別に有用な情報をもたらし, 治療効果の評価尺度として有用である可能性が示唆された.

## VIII. 謝辞

指導教官である森悦朗教授には, 本研究にあたり多大なご指導と助言を頂きました. 西尾慶之先生には格別の御指導ならびに多大なご尽力を頂きました. ここに深く感謝申し上げます.

また山形県立保健医療大学の平山和美先生, 秋田県立リハビリテーション・精神医療センターの下村辰雄先生, 新潟医療福祉大学の今村徹先生, 高次機能障害学研究室の皆様には貴重なご指導ならびにご協力を頂きました. ここに感謝申し上げます.

最後に, 本研究にご協力頂いた患者様およびそのご家族, 健常被験者の方々に深く感謝申し上げます.

## IX. 文献

1. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996; 47: 1113-1124.
2. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005; 65: 1863-1872.

3. Emre M, Aarsland D, Brown R, et al: Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1689-1707; quiz 1837.
4. Johnson DK, Morris JC, Galvin JE: Verbal and visuospatial deficits in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2005; 65: 1232-1238.
5. Shimomura T, Mori E, Yamashita H, et al: Cognitive loss in dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998; 55: 1547-1552.
6. Walker Z, Allen RL, Shergill S, et al: Neuropsychological performance in Lewy body dementia and Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry* 1997; 170: 156-158.
7. Gnanalingham KK, Byrne EJ, Thornton A, et al: Motor and cognitive function in Lewy body dementia: comparison with Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 243-252.
8. Murayama N, Iseki E, Yamamoto R, et al: Utility of the Bender Gestalt Test for differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease in patients showing mild to moderate dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 23: 258-263.
9. Ala TA, Hughes LF, Kyrouac GA, et al: Pentagon copying is more impaired in dementia with Lewy bodies than in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 483-488.
10. Cormack F, Aarsland D, Ballard C, et al: Pentagon drawing and neuropsychological performance in Dementia with Lewy Bodies, Alzheimer's disease, Parkinson's disease and Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 371-377.
11. 長濱康弘: レビー小体型認知症の認知機能障害. *老年精神医学雑誌* 2006; 17: 400-407.
12. Mori E, Shimomura T, Fujimori M, et al: Visuo-perceptual impairment in dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2000; 57: 489-493.
13. Mosimann UP, Mather G, Wesnes KA, et al: Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2004; 63: 2091-2096.
14. Calderon J, Perry RJ, Erzinclioglu SW, et al: Perception, attention, and working memory are disproportionately impaired in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 157-164.
15. Lambon Ralph MA, Powell J, Howard D, et al: Semantic memory is impaired in both dementia with Lewy bodies and dementia of Alzheimer's type: a comparative neuropsychological study and literature review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 149-156.
16. Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, et al: Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain* 2004; 127: 791-800.
17. Yamamoto R, Iseki E, Murayama N, et al: Investigation of Lewy pathology in the visual pathway of brains of dementia with Lewy bodies. *J Neurol Sci* 2006; 246: 95-101.
18. Albin RL, Minoshima S, D'Amato CJ, et al: Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in diffuse Lewy body disease. *Neurology* 1996; 47: 462-466.
19. Imamura T, Ishii K, Sasaki M, et al: Regional cerebral glucose metabolism in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: a comparative study using positron emission tomography. *Neurosci Lett* 1997; 235: 49-52.
20. Ishii K, Yamaji S, Kitagaki H, et al: Regional cerebral blood flow difference between dementia with Lewy bodies and AD. *Neurology* 1999; 53: 413-416.
21. Sauer J, ffytche DH, Ballard C, et al: Differences between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies: an fMRI study of task-related brain activity. *Brain* 2006; 129: 1780-1788.
22. Taylor JP, Firbank MJ, He J, et al: Visual cortex in dementia with Lewy bodies: magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry* 2012; 200: 491-498.
23. Nagahama Y, Okina T, Suzuki N, et al: Classification of psychotic symptoms in dementia with Lewy bodies. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15: 961-967.
24. Hirono N, Mori E, Tanimukai S, et al: Distinctive neurobehavioral features among neurodegenerative dementias. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11: 498-503.
25. Ballard C, Holmes C, McKeith I, et al: Psychiatric morbidity in dementia with Lewy bodies: a prospective clinical and neuropathological comparative study with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1039-1045.
26. Aarsland D, Ballard C, Larsen JP, et al: A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 528-536.
27. Ballard C, McKeith I, Harrison R, et al: A detailed phenomenological comparison of complex

- visual hallucinations in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 1997; 9: 381-388.
28. Collerton D, Perry E, McKeith I: Why people see things that are not there: a novel Perception and Attention Deficit model for recurrent complex visual hallucinations. *Behav Brain Sci* 2005; 28: 737-757; discussion 757-794.
  29. Perneczky R, Drzezga A, Boecker H, et al: Cerebral metabolic dysfunction in patients with dementia with Lewy bodies and visual hallucinations. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25: 531-538.
  30. Sanchez-Castaneda C, Rene R, Ramirez-Ruiz B, et al: Frontal and associative visual areas related to visual hallucinations in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord* 2010; 25: 615-622.
  31. McKeith I, Del Ser T, Spano P, et al: Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000; 356: 2031-2036.
  32. Mori S, Mori E, Iseki E, et al: Efficacy and safety of donepezil in patients with dementia with Lewy bodies: preliminary findings from an open-label study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 60: 190-195.
  33. Mori E, Ikeda M, Kosaka K: Donepezil for dementia with Lewy bodies: A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2012; 72: 41-52.
  34. Hirono N, Mori E, Imamura T, et al: Neuropsychiatric features in Dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *No To Shinkei* 1998; 50: 45-49.
  35. Hirono N, Cummings JL: Neuropsychiatric aspects of dementia with Lewy bodies. *Curr Psychiatry Rep* 1999; 1: 85-92.
  36. 長濱康弘, 松田実: 因子分析に基づく DLB の精神症状の理解. *老年精神医学雑誌* 2010; 21: 増刊 I: 92-97.
  37. Auning E, Rongve A, Fladby T, et al: Early and presenting symptoms of dementia with lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012; 32: 202-208.
  38. Ricci M, Guidoni SV, Sepe-Monti M, et al: Clinical findings, functional abilities and caregiver distress in the early stage of dementia with Lewy bodies (DLB) and Alzheimer's disease (AD). *Arch Gerontol Geriatr* 2009; 49: e101-104.
  39. Mosimann UP, Collerton D, Dudley R, et al: A semi-structured interview to assess visual hallucinations in older people. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 712-718.
  40. Ey H: *Traité des hallucinations* (Japanese translation): Masson, Paris, 1973.
  41. Iseki E, Marui W, Nihashi N, et al: Psychiatric symptoms typical of patients with dementia with Lewy bodies - similarity to those of levodopa-induced psychosis. *Acta Neuropsychiatr* 2002; 14: 237-241.
  42. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198.
  43. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939-944.
  44. 杉下守弘: 日本版ウェクスラー記憶検査 (WMS-R) : 日本文化科学社, 東京, 2001.
  45. 杉下守弘: WAB 失語症検査 日本版: 医学書院, 東京, 1986.
  46. Warrington EK, James M: Visual object and space perception battery: Thames Valley Test Company, Bury St Edmunds (UK), 1991.
  47. Riddoch M, Humphreys G: Birmingham Object Recognition Battery: Lawrence Erlbaum, Hove(UK), 1992.
  48. 日本高次脳機能障害学会: 標準高次視知覚検査: 新興医学出版, 東京, 1997.
  49. Cummings JL, Mega M, Gray K, et al: The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44: 2308-2314.
  50. Adolphs R, Denburg NL, Tranel D: The amygdala's role in long-term declarative memory for gist and detail. *Behav Neurosci* 2001; 115: 983-992.
  51. Oyeboode F: *Sim's symptoms in the mind*. 4 th ed: Elsevier, Philadelphia, 2008.
  52. Mosimann UP, Rowan EN, Partington CE, et al: Characteristics of visual hallucinations in Parkinson disease dementia and dementia with lewy bodies. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 153-160.
  53. ffytche DH: Visual hallucinations and the Charles Bonnet syndrome. *Curr Psychiatry Rep* 2005; 7: 168-179.

54. ffytche DH: Visual hallucinations in eye disease. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 28-35.
55. Kölmel HW: Die homonymen Hemianopsien - Klinik und Pathophysiologie zentraler Sehstörungen (Japanese translation): Springer-Verlag, Berlin, 1988.
56. Meppelink AM, de Jong BM, Renken R, et al: Impaired visual processing preceding image recognition in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Brain* 2009; 132: 2980-2993.
57. Oishi N, Udaka F, Kameyama M, et al: Regional cerebral blood flow in Parkinson disease with nonpsychotic visual hallucinations. *Neurology* 2005; 65: 1708-1715.
58. Manni R: Rapid eye movement sleep, non-rapid eye movement sleep, dreams, and hallucinations. *Curr Psychiatry Rep* 2005; 7: 196-200.
59. Arrigoni E, Mochizuki T, Scammell TE: Activation of the basal forebrain by the orexin/hypocretin neurones. *Acta Physiol (Oxf)* 2010; 198: 223-235.
60. Manford M, Andermann F: Complex visual hallucinations. Clinical and neurobiological insights. *Brain* 1998; 121 ( Pt 10): 1819-1840.
61. Nishio Y, Ishii K, Kazui H, et al: Frontal-lobe syndrome and psychosis after damage to the brainstem dopaminergic nuclei. *J Neurol Sci* 2007; 260: 271-274.
62. Bonanni L, Thomas A, Tiraboschi P, et al: EEG comparisons in early Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia patients with a 2-year follow-up. *Brain* 2008; 131: 690-705.
63. Diederich NJ, Goetz CG, Stebbins GT: Repeated visual hallucinations in Parkinson's disease as disturbed external/internal perceptions: focused review and a new integrative model. *Mov Disord* 2005; 20: 130-140.
64. Diederich NJ, Fenelon G, Stebbins G, et al: Hallucinations in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 331-342.
65. Hasselmo ME, McGaughy J: High acetylcholine levels set circuit dynamics for attention and encoding and low acetylcholine levels set dynamics for consolidation. *Prog Brain Res* 2004; 145: 207-231.
66. Perry E, Walker M, Grace J, et al: Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness? *Trends Neurosci* 1999; 22: 273-280.
67. Kapur S: Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 13-23.
68. Benke T: Peduncular hallucinosis: a syndrome of impaired reality monitoring. *J Neurol* 2006; 253: 1561-1571.
69. Feinberg WM, Rapcsak SZ: 'Peduncular hallucinosis' following paramedian thalamic infarction. *Neurology* 1989; 39: 1535-1536.
70. Furuta T, Nobutou H, Nobutou F: Peduncular hallucinosis due to a small hemorrhage around the substantia nigra: a case report. *No To Shinkei* 2002; 54: 423-426.
71. Kölmel HW: Peduncular hallucinations. *J Neurol* 1991; 238: 457-459.
72. Drake ME, Jr., Pakalnis A, Phillips B: Secondary mania after ventral pontine infarction. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1990; 2: 322-325.
73. Mitsuhashi Y, Tsukagoshi H: Cerebellar infarction presenting erotic delusion and delusion of jealousy in the acute phase. *Rinsho Shinkeigaku* 1992; 32: 1256-1260.
74. Coltheart M, Langdon R, McKay R: Delusional belief. *Annu Rev Psychol* 2011; 62: 271-298.
75. Feinberg TE: Neuropathologies of the self: clinical and anatomical features. *Conscious Cogn* 2011; 20: 75-81.
76. Doubleday EK, Snowden JS, Varma AR, et al: Qualitative performance characteristics differentiate dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 602-607.

## X. 図説明

### Figure 1

視知覚検査の例. (A)Shape detection. 白い X 印が「有る」か「無い」か判断する課題(20 題). (B)Position discrimination. 四角の中心に点があるのは「右」か「左」か判断する課題(20 題). (C)Object decision. 提示された動物が「実在する」か「実在しない」か判断する課題(30 題). (D)相貌認知. 「同じ人」か「違う人」か等判断する課題(15 題).

### Figure 2

(A)パレイドリアテストのパレイドリア反応数と正反応数. \*:  $P < 0.05/3$ . (B)DLB 患者の誤認妄想または幻覚を伴う群と伴わない群におけるパレイドリア反応数. (C)ドネペジル投与・非投与の DLB 患者の誤認妄想または幻覚を伴う群と伴わない群におけるパレイドリア反応数.

### Figure 3

(A)パレイドリア反応の生じた部位. (B)各刺激中の最初のパレイドリア反応の生じた部位.

### Figure 4

(A)パレイドリア反応の内容. 数字は各疾患群の総パレイドリア数におけるパーセンテージ. (B)パレイドリア反応の例. DLB 患者は刺激中の被写体や細部や背景の模様を実際の顔(黄色三角)や人物または動物(白三角)と見誤った.

### Figure 5



パレイドリア反応, 神経心理学検査, Neuropsychiatric Inventory 項目スコアを用いた Receiver operating characteristic (ROC) 曲線.

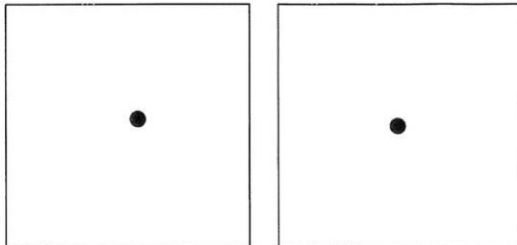
**XI. 図および表**

**Figure 1A-D**

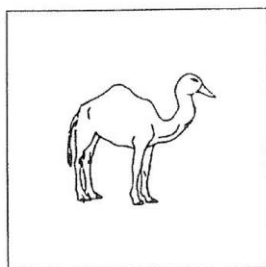
**A**



**B**



**C**



**D**

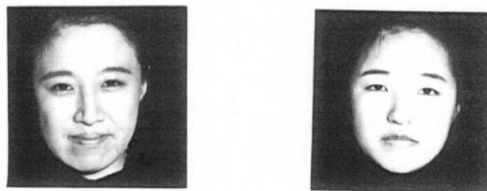
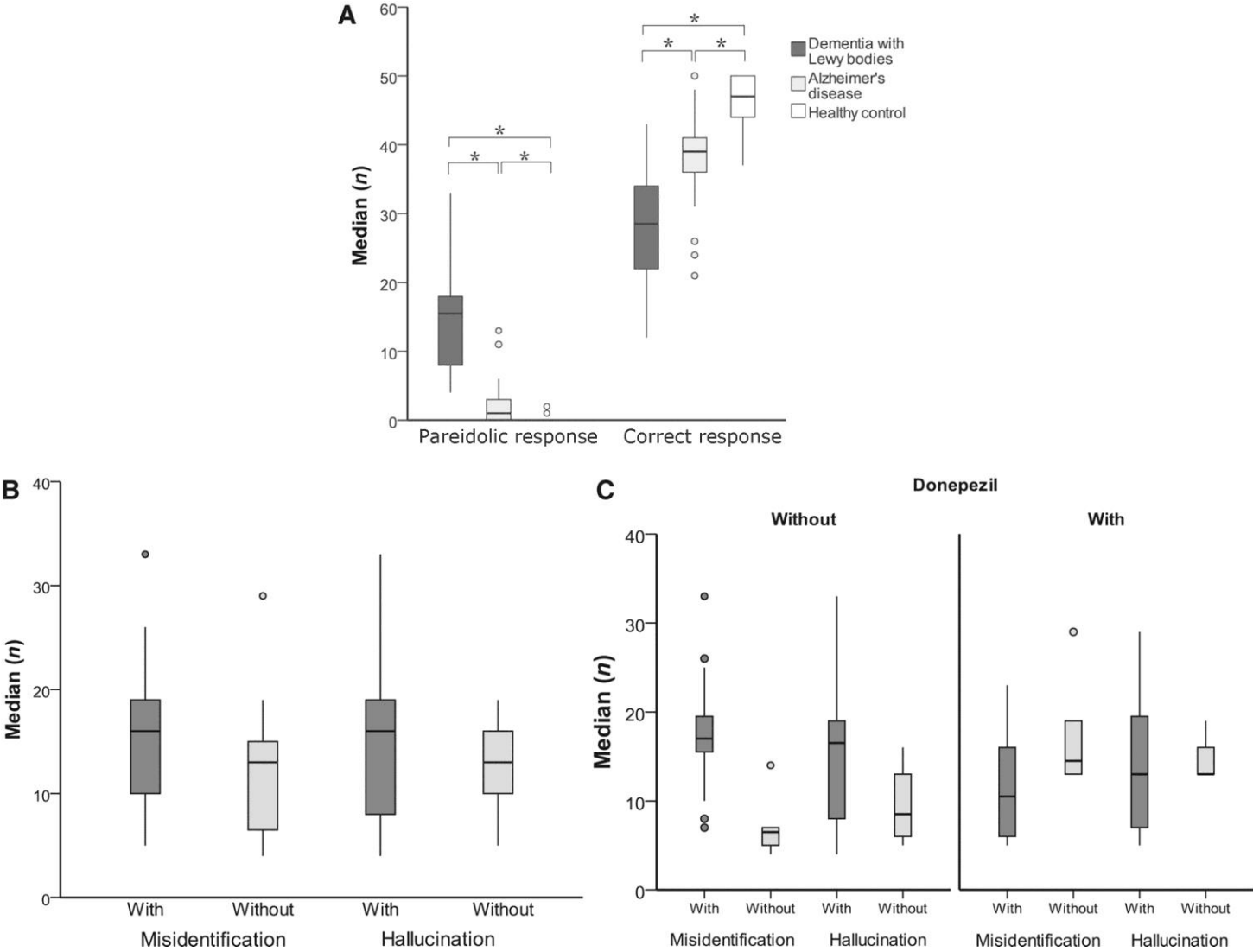
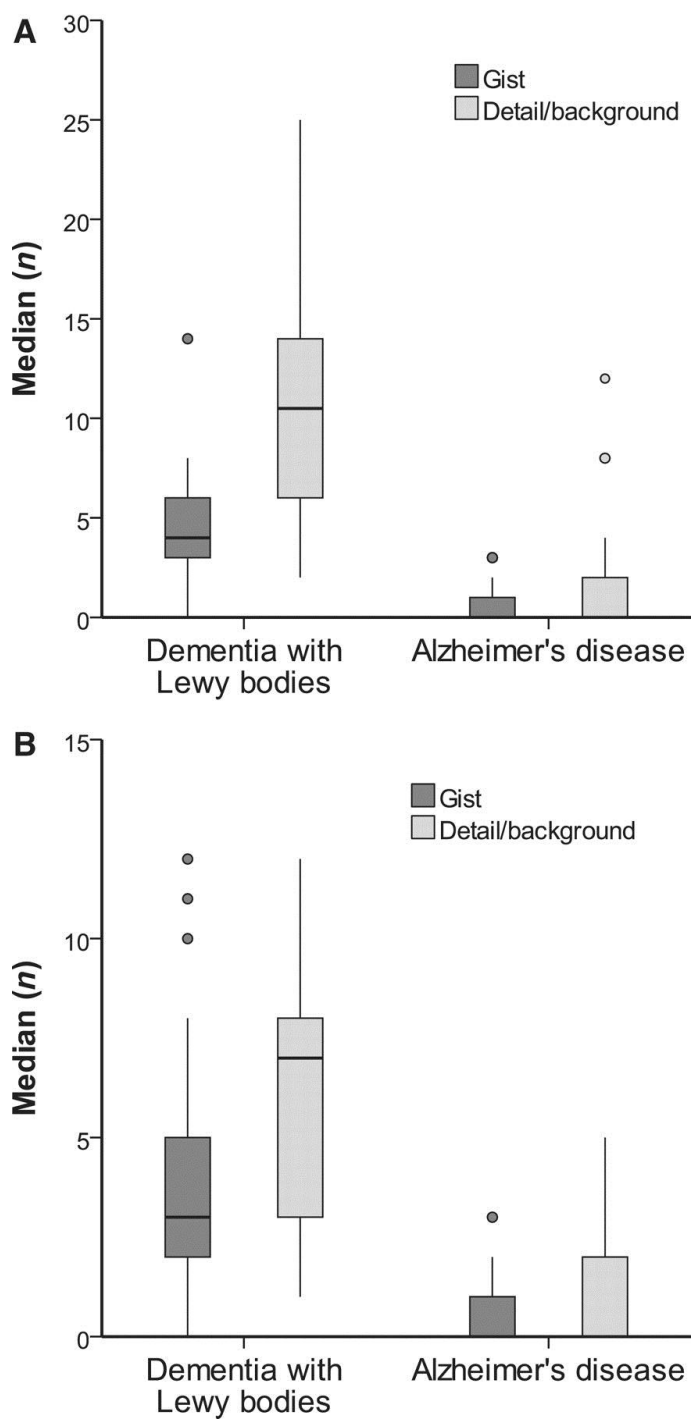


Figure 2A-C



**Figure 3A-B**



**Figure 4A-B**

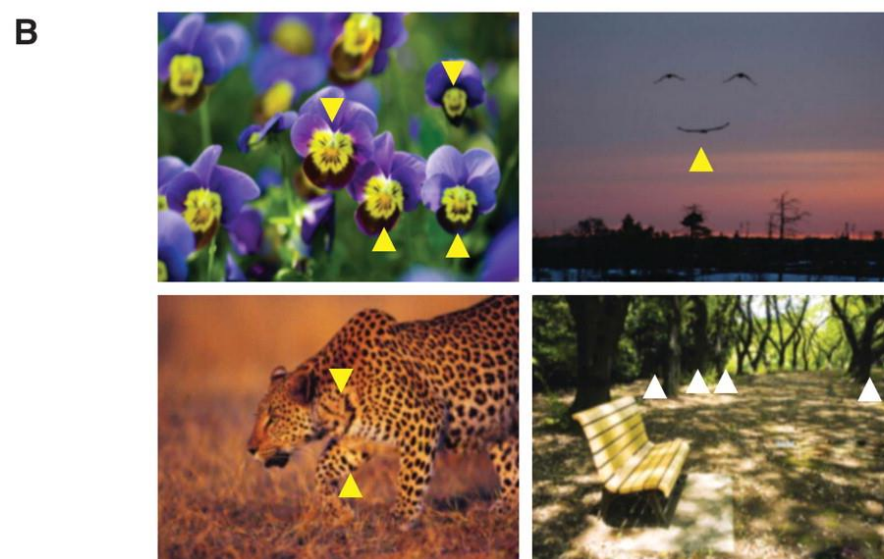
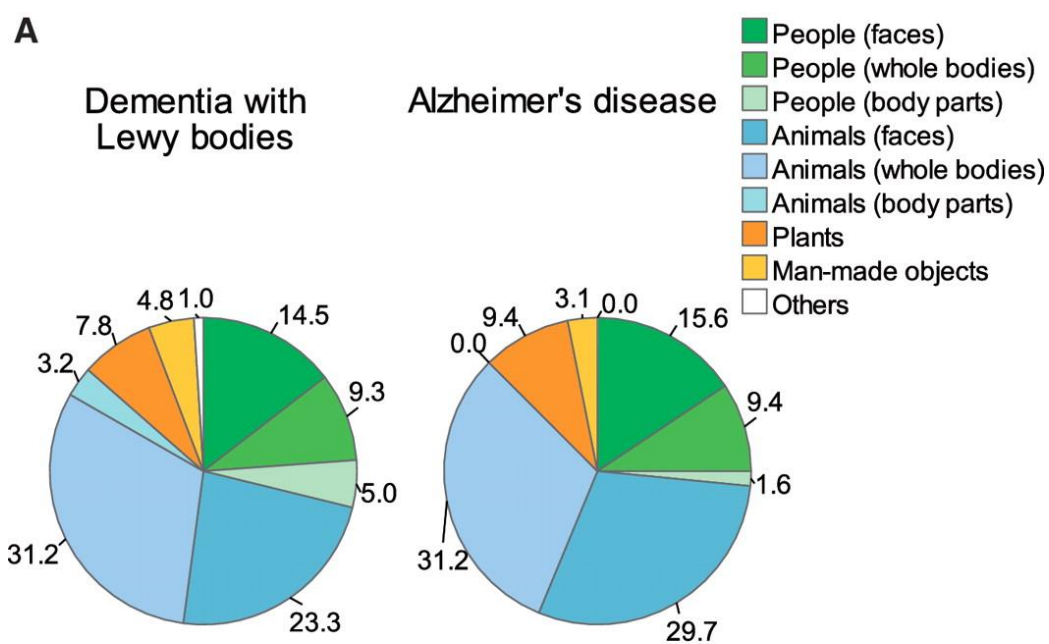
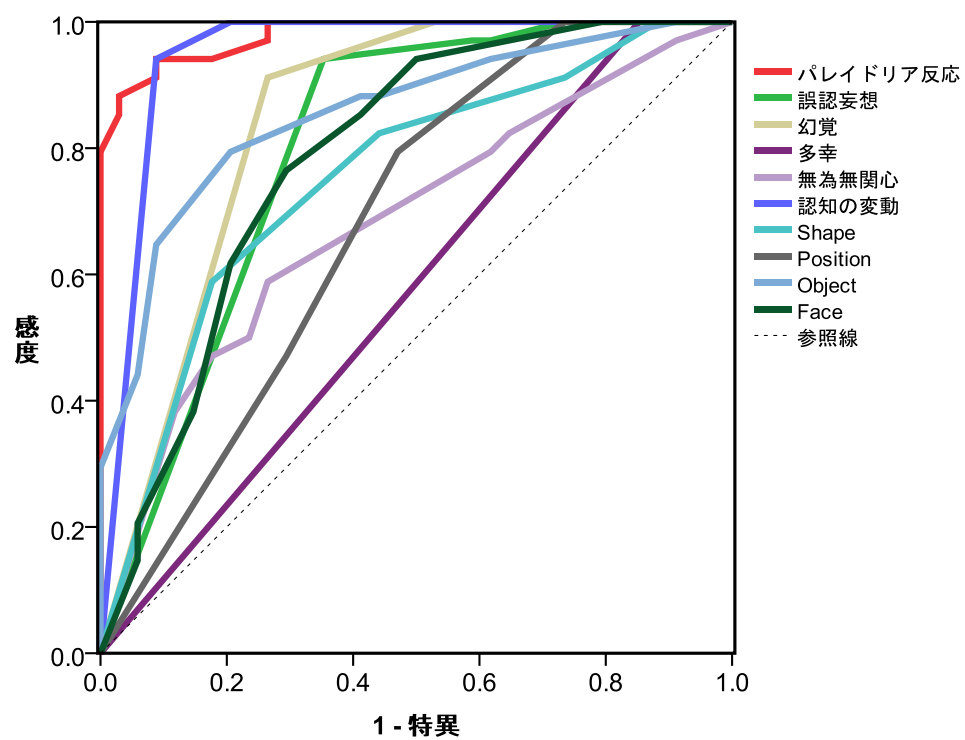


Figure 5



**Table 1 DLB international workshop のレビー小体型認知症の改訂版臨床診断基準<sup>2)</sup>**

**1. 中心的特徴 {臨床的確診 (probable DLB) や臨床的疑診 (possible DLB) に必須}**

正常な社会的または職業的活動に障害を来す程度の進行性認知機能障害と定義される認知症がある.

著名な, あるいは遷延性の記憶障害は病初期には必ずしも生じないが, 進行すると通常認められる.

注意・実行機能・視空間機能検査の障害が特に目立つこともある.

**2. 中核的特徴 (2つで probable DLB, 1つで possible DLB と診断できる)**

注意や覚醒レベルの著名な変化を伴う認知機能の変動

繰り返す, 典型的には具体的で詳細な内容の幻視

特発性のパーキンソニズム

**3. 示唆的特徴 (1つ以上の中核的特徴に, 1つ以上の示唆的特徴があれば probable DLB と診断できる.**

中核的特徴が全くなく, 1つ以上の示唆的特徴があれば possible DLB と診断できる. probable DLB は示唆的特徴にのみ基づいては診断できない.)

REM 睡眠行動障害

重度の抗精神病薬への過敏性

SPECT や PET により示されるドーパミントランスポーターの取り込み低下

**4. 支持的特徴 (よく認められるが, 診断的特異性を有しているかあきらかでないもの)**

繰り返す転倒と失神

一過性の, 原因がはっきりしない意識障害

重度の自律神経障害, たとえば起立性低血圧, 尿失禁など

幻視以外の他の感覚様式の幻覚

系統的な妄想

CT や MRI で内側側頭葉構造が比較的保たれていること

後頭葉の低下を伴う全般的な SPECT/PET 血流スキヤンの取り込み低下

MIBG 心筋シンチグラフィーの取り込み低下

脳波における, 側頭葉の一過性鋭波を伴う著明な徐波

**5. DLB の診断の可能性を低くするもの**

局所性神経兆候や脳画像所見で裏付けられる脳血管障害の存在

臨床像の一部あるいは前部を説明し得る他のあらゆる身体疾患や脳病変の存在

パーキンソン症候が重度認知症の時期になってはじめて出現した場合

## 6. 症候の時間的順序

DLB の診断は、認知症が(存在する場合)パーキンソン症候の前か同時に出現したときになされなければならない。

すでに確立したパーキンソン病が存在する状況で生じた認知症については、認知症を伴うパーキンソン病(PDD)の用語を用なければならない。臨床場面では、臨床状況にもっとも適切な用語を用いなければならない。レビー小体病などの

総称的な用語が有用な場合も多い。DLB と PDD の区別を必要とする研究においては、従来の認知症とパーキンソン症候の間の1年ルールが引き続き推奨される。他の時間間隔を用いても、データの蓄積や研究間の比較を妨げるだけであろう。

臨床病理的研究や臨床試験などを含む他の研究においては、この2つの臨床型をあわせてレビー小体病やアルファシヌクレイン症などの統一カテゴリーとして考えることも可能である。

---



**Table 2** Demographic and clinical profiles of the participants

	DLB ( <i>n</i> = 34)	AD ( <i>n</i> = 34)	HC ( <i>n</i> = 26)	<i>P</i> -values
Age, years	81.0 (3.9)	80 (3.6)	79.2 (4.9)	0.238
Sex (female/male) #	19/15	10/24	8/18	0.385
Education, years	9.7 (2.5)	9.3 (1.8)	10.2 (1.8)	0.265
Visual acuity §	20/25 (20/30-20/25)	20/25 (20/30-20/25)	20/25 (20/30-20/25)	0.357
<i>Neuropsychology</i>				
MMSE [30]	18.9 (4.0)	19.2 (3.1)	29.0 (1.0)	< 0.001 <sup>b, c</sup>
Digit span [24]	9.0 (2.3)	8.8 (2.2)	10.6 (1.7)	< 0.001 <sup>b, c</sup>
Object naming [60]	54.9 (4.3)	55.3 (2.3)	58.7 (1.5)	< 0.001 <sup>b, c</sup>
Shape detection [20]	18.1 (1.5)	19.3 (1.0)	19.7 (0.5)	< 0.001 <sup>a, b</sup>
Position discrimination [20]	18.2 (1.7)	19.1 (1.1)	19.9 (0.4)	< 0.001 <sup>a, b, c</sup>
Object decision [32]	24.3 (2.8)	27.7 (2.3)	29.8 (1.5)	< 0.001 <sup>a, b, c</sup>
Face recognition [30]	23.9 (3.0)	26.8 (2.1)	28.6 (1.3)	< 0.001 <sup>a, b, c</sup>
<i>NPI ¶</i>				
Persecutory delusions	1.3 (2.8)	0.9 (2.5)		0.379
Delusional misidentifications	2.9 (4.1)	0.1 (0.5)		< 0.001
Hallucinations	3.0 (3.8)	0.1 (0.3)		< 0.001
Agitation/aggression	1.4 (2.6)	0.9 (1.5)		0.231
Dysphoria	1.1 (2.3)	0.6 (1.6)		0.117
Anxiety	2.4 (3.1)	0.9 (1.7)		0.088
Euphoria	0.3 (0.8)	0.0 (0.0)		0.021
Apathy	5.0 (3.5)	2.9 (3.3)		0.007
Disinhibition	0.7 (2.1)	1.2 (2.9)		0.731
Irritability/lability	0.7 (2.1)	1.2 (2.9)		0.819
Aberrant motor behaviour	1.4 (2.6)	1.3 (2.8)		0.476
Fluctuations in cognition	3.9 (3.3)	0.1 (0.2)		< 0.001
Prevalence [ /34] #				
Delusional misidentifications	22	2		< 0.001
Visual hallucinations	25	3		< 0.001
Fluctuations in cognition	31	2		< 0.001

The values in the second to fourth columns indicate the mean (standard deviation). The visual acuity is indicated as the median (interquartile range). The full scores for the neuropsychological tests are indicated in square brackets. The prevalence of behavioural symptoms are indicated as number of patients.

<sup>#</sup> Chi-squared test; <sup>§</sup> Kruskal-Wallis test; <sup>¶</sup> Mann-Whitney U test. The remaining variables were tested using a one-way analysis of variance (ANOVA) and post-hoc Scheffé tests. <sup>a-c</sup> Scheffé test

( $P < 0.05$ ): <sup>a</sup> DLB < AD; <sup>b</sup> DLB < HC; <sup>c</sup> AD < HC. DLB = dementia with Lewy bodies, AD = Alzheimer's disease, HC = healthy controls, MMSE = Mini-Mental State Examination, NPI = Neuropsychiatric Inventory.

**Table 3** Demographic and clinical profiles of the participants with dementia with Lewy bodies with and without donepezil

	Without donepezil ( <i>n</i> = 22)	With donepezil ( <i>n</i> = 12)	<i>P</i> -values
Age	80.7 (3.3)	81.9 (4.8)	0.384
Sex (Female/Male)	13 / 9	6 / 6	0.61
Education	10.3 (2.5)	8.5 (1.9)	0.041*
Visual acuity	20/25 (20/30 - 20/25)	20/25 (20/30 - 20/25)	0.349
<i>Neuropsychology</i>			
MMSE	19.0 (3.5)	18.0 (5.1)	0.484
Digit span	9.6 (2.0)	7.9 (2.6)	0.044*
Object naming	55.0 (5.1)	54.8 (2.4)	0.852
Shape detection	18.3 (1.4)	17.8 (1.5)	0.362
Position discrimination	18.2 (1.8)	18.3 (1.4)	0.807
Object decision	24.2 (3.0)	24.5 (2.3)	0.788
Face recognition	23.6 (3.0)	24.4 (3.1)	0.483
<i>NPI</i>			
Delusional misidentifications	3.3 (4.4)	1.2 (1.9)	0.162
Visual hallucinations	3.1 (3.9)	1.4 (1.9)	0.135
Fluctuations in cognition	4.5 (3.7)	2.8 (2.3)	0.213
Prevalence			
Delusional misidentifications	16	6	0.171
Visual hallucinations	18	7	0.141
Fluctuations in cognition	20	11	0.721
<i>Pareidolia test</i>			
Pareidolic responses	16.0 (11.0)	13.0 (9.0)	0.75
Correct responses	32.0 (9.8)	21.0 (12.5)	0.002*

\*,  $P < 0.05$ . MMSE = Mini-Mental State Examination, NPI = Neuropsychiatric Inventory

**Table 4** Correlations between pareidolic responses on the Pareidolia test and neuropsychological and behavioural variables

	Entire DLB ( <i>n</i> = 34)		Without donepezil ( <i>n</i> = 22)		With donepezil ( <i>n</i> = 12)	
	<i>r</i> , <i>rs</i>	<i>P</i> -values	<i>r</i> , <i>rs</i>	<i>P</i> -values	<i>r</i> , <i>rs</i>	<i>P</i> -values
Age	0.17	0.335	0.247	0.268	0.079	0.808
Education	0.061	0.551	0.168	0.454	-0.225	0.48
Visual acuity	-0.045	0.801	-0.107	0.636	0.099	0.761
<i>Neuropsychology</i>						
MMSE	-0.065	0.713	0.059	0.795	-0.252	0.429
Digit span	0.077	0.664	0.174	0.439	-0.064	0.844
Object naming	0.014	0.937	0.117	0.604	-0.447	0.145
Shape detection	-0.148	0.404	0.035	0.625	-0.233	0.465
Position discrimination	< 0.001	0.999	0.211	0.346	-0.529	0.077
Object decision	-0.214	0.224	-0.258	0.247	-0.097	0.764
Face recognition	-0.156	0.379	0.061	0.786	-0.601	0.039*
<i>NPI</i>						
Delusional misidentifications						
- Domain total	0.42	0.013*	0.704	< 0.001*	-0.256	0.422
- Frequency	0.337	0.051	0.706	< 0.001*	-0.163	0.034*
- Severity	0.304	0.008*	0.729	< 0.001*	-0.63	0.028*
Hallucinations						
- Domain total	0.311	0.074	0.474	0.026*	-0.06	0.854
- Frequency	0.397	0.02*	0.471	0.027*	0.094	0.072
- Severity	0.218	0.217	0.44	0.041*	-0.231	0.471
Fluctuations in cognition						
- Domain total	0.253	0.149	0.198	0.377	0.349	0.266
- Frequency	0.219	0.33	0.13	0.308	0.389	0.211
- Severity	0.214	0.057	0.565	0.164	0.253	0.428

Spearman's correlation coefficients ( $r_s$ ) were used for visual acuity and behavioural symptoms; otherwise, Pearson's correlation coefficients ( $r$ ) were used. Asterisks indicate  $P < 0.05$ .

DLB = dementia with Lewy bodies, MMSE = Mini-Mental State Examination, NPI = Neuropsychiatric inventory